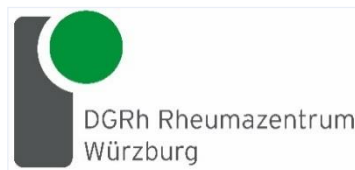


# Mehr Gen im Rheuma als gedacht – VEXAS und mehr

Marc Schmalzing



Rheumazentrum  
Würzburg



**Medizinische Klinik und Poliklinik II**

Direktor: Prof. Dr. H. Einsele

Schwerpunkt Rheumatologie / Klinische Immunologie

Leiter: PD Dr. M. Schmalzing Rheumazentrum Würzburg

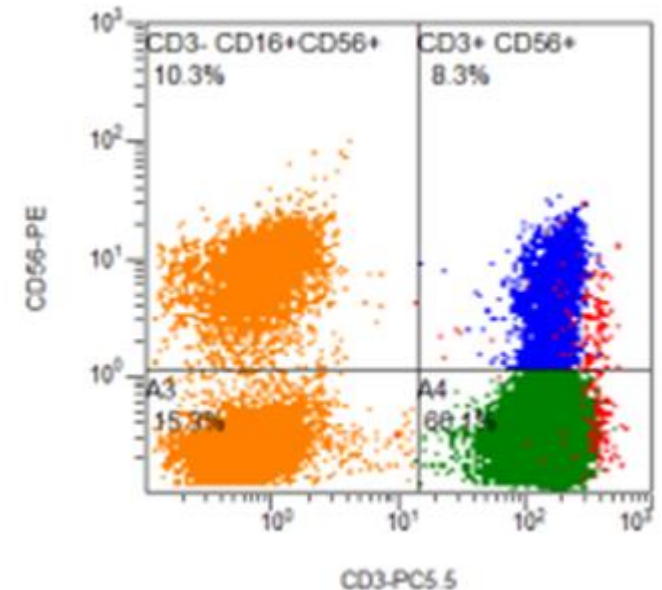
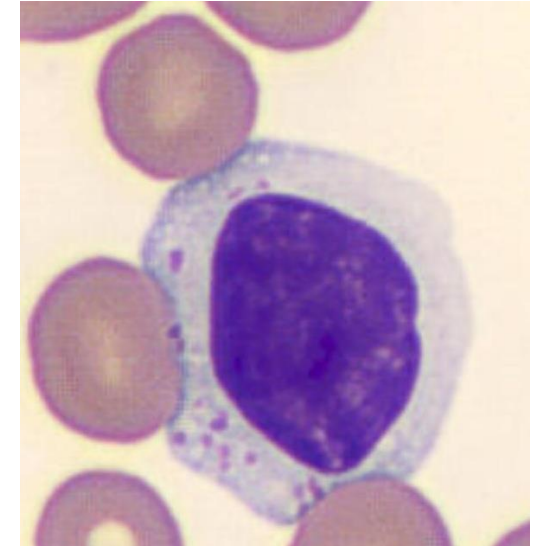


- ▶ Rheumatoide Arthritis: Felty-Syndrom bzw. T-LGL-Leukämie
- ▶ Hämophagozytische Syndrome
  - Wenn das Immunsystem Amok läuft
- ▶ Non-Langerhanszell-Histiozytosen:
  - z.B. Erdheim-Chester
- ▶ VEXAS-Syndrom
- ▶ ...

► Felty und T-LGL



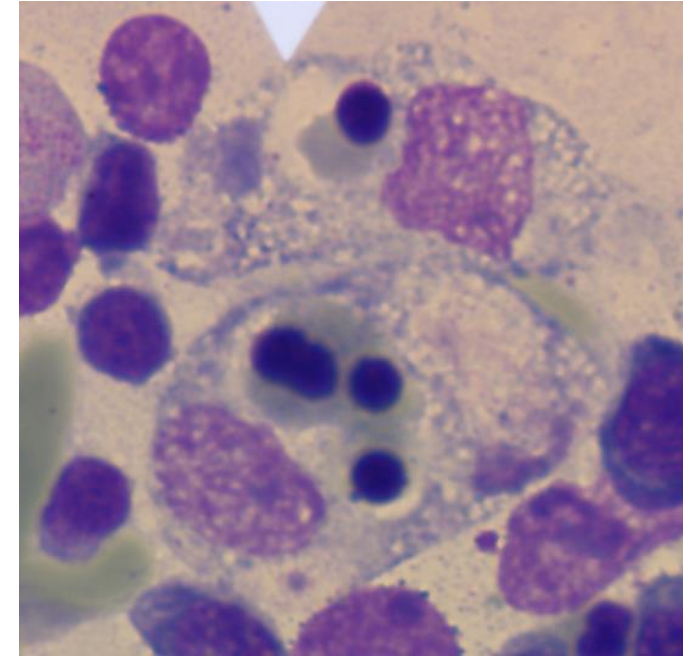
- ▶ Felty-Syndrom:
  - bei Rheumatoider Arthritis
  - Splenomegalie, Infekthäufung
  - Neutropenie und andere Zytopenien
- ▶ TLGL-Leukämie:
  - Vermehrung von LGL (large granular lymphocytes), Bestätigung per FACS
  - Molekulargenetischer Klonalitätsnachweis des T-Zell-Rezeptors
- ▶ Therapie: Methotrexat, CSA, Cyclophosphamid, Rituximab, JAK-Inhibitoren



► Hämophagozytische Syndrome



- ▶ Klinik:
  - Schwerst krank, hohe Mortalität, Intensivstation, DD Sepsis
  - **Fieber, Panzytopenie, SEHR hohes Ferritin**
  - Multiorganversagen durch entzündliche Infiltration / Zytokinsturm
  - Prädisposition (z.B. SLE) und Trigger (z.B. CMV)
- ▶ Primär genetisch:
  - hämophagozytische Lymphohistiozytose
- ▶ Auch bei sekundären Formen Nachweis von typischen Mutationen (z.B. Perforin)
- ▶ **Therapie:** Ursachen! Immunsuppression, Etoposid,...



► Non-Langerhanszellhistiozytosen



- ▶ Tumoröse Histozytenansammlungen
  - Abdominell perirenal, Xanthelasmen
  - Kardial und cerebral (schlechte Prognose)
  - **Periartikulär mit Sklerose**
- ▶ Somatische Mutationen: BRAF, MAPK
- ▶ Assoziation zu myeloiden Neoplasien
- ▶ Therapie:
  - Inflammation: Glukokortikosteroide, MTX, Anakinra...
  - Tumor: Vemurafenib, MEK-Inhibitoren, Interferon alpha





► VEXAS



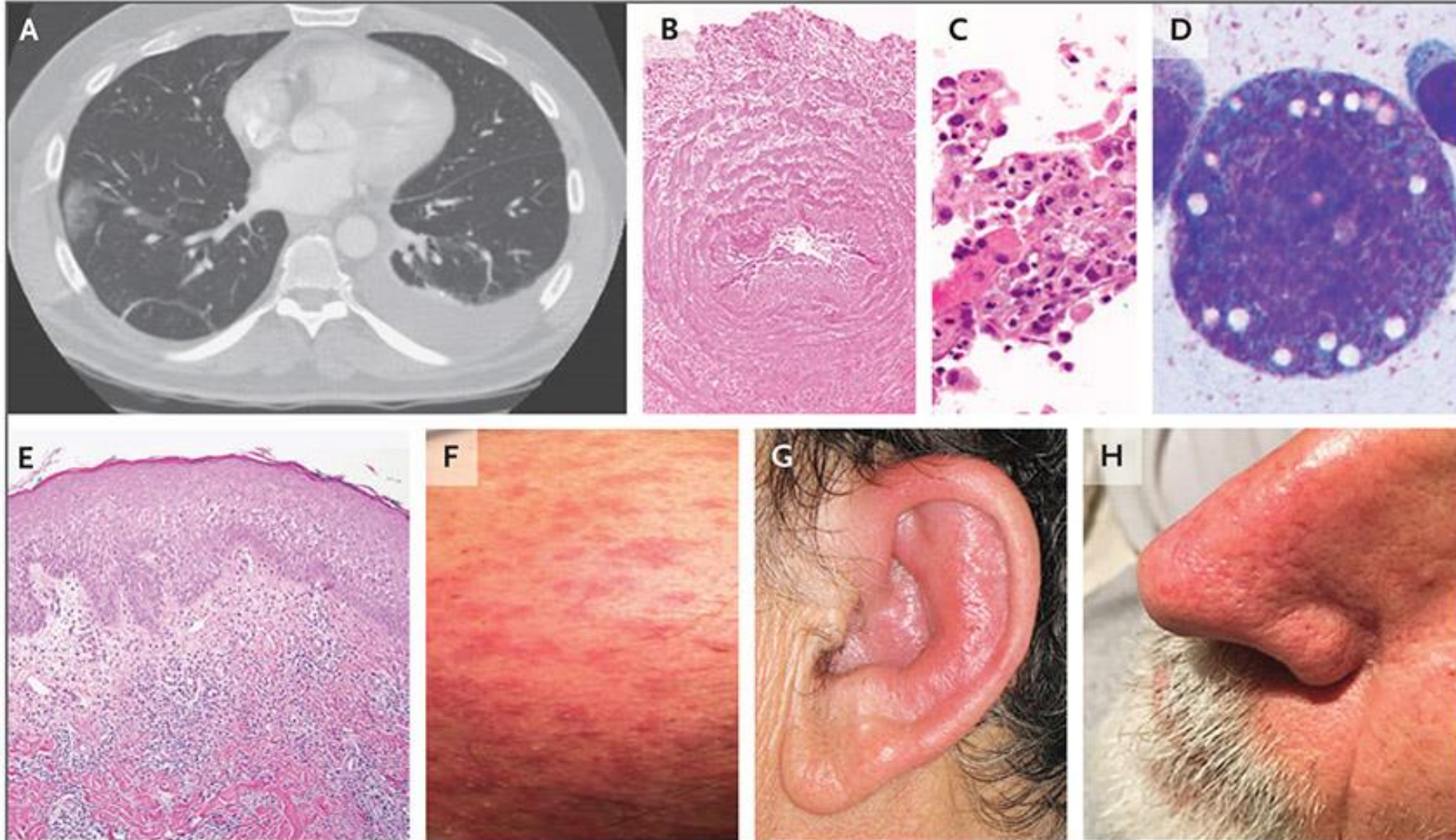
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease

D.B. Beck, M.A. Ferrada, K.A. Sikora, A.K. Ombrello, J.C. Collins, W. Pei, N. Balanda, D.L. Ross, D. Ospina Cardona, Z. Wu, B. Patel, K. Manthiram, E.M. Groarke, F. Gutierrez-Rodrigues, P. Hoffmann, S. Rosenzweig, S. Nakabo, L.W. Dillon, C.S. Hourigan, W.L. Tsai, S. Gupta, C. Carmona-Rivera, A.J. Asmar, L. Xu, H. Oda, W. Goodspeed, K.S. Barron, M. Nehrebecky, A. Jones, R.S. Laird, N. Deutch, D. Rowczenio, E. Rominger, K.V. Wells, C.-C.R. Lee, W. Wang, M. Trick, J. Mullikin, G. Wigerblad, S. Brooks, S. Dell'Orso, Z. Deng, J.J. Chae, A. Dulau-Florea, M.C.V. Malicdan, D. Novacic, R.A. Colbert, M.J. Kaplan, M. Gadina, S. Savic, H.J. Lachmann, M. Abu-Asab, B.D. Solomon, K. Retterer, W.A. Gahl, S.M. Burgess, I. Aksentijevich, N.S. Young, K.R. Calvo, A. Werner, D.L. Kastner, and P.C. Grayson

# Genetisch definierte Erkrankungen: VEXAS



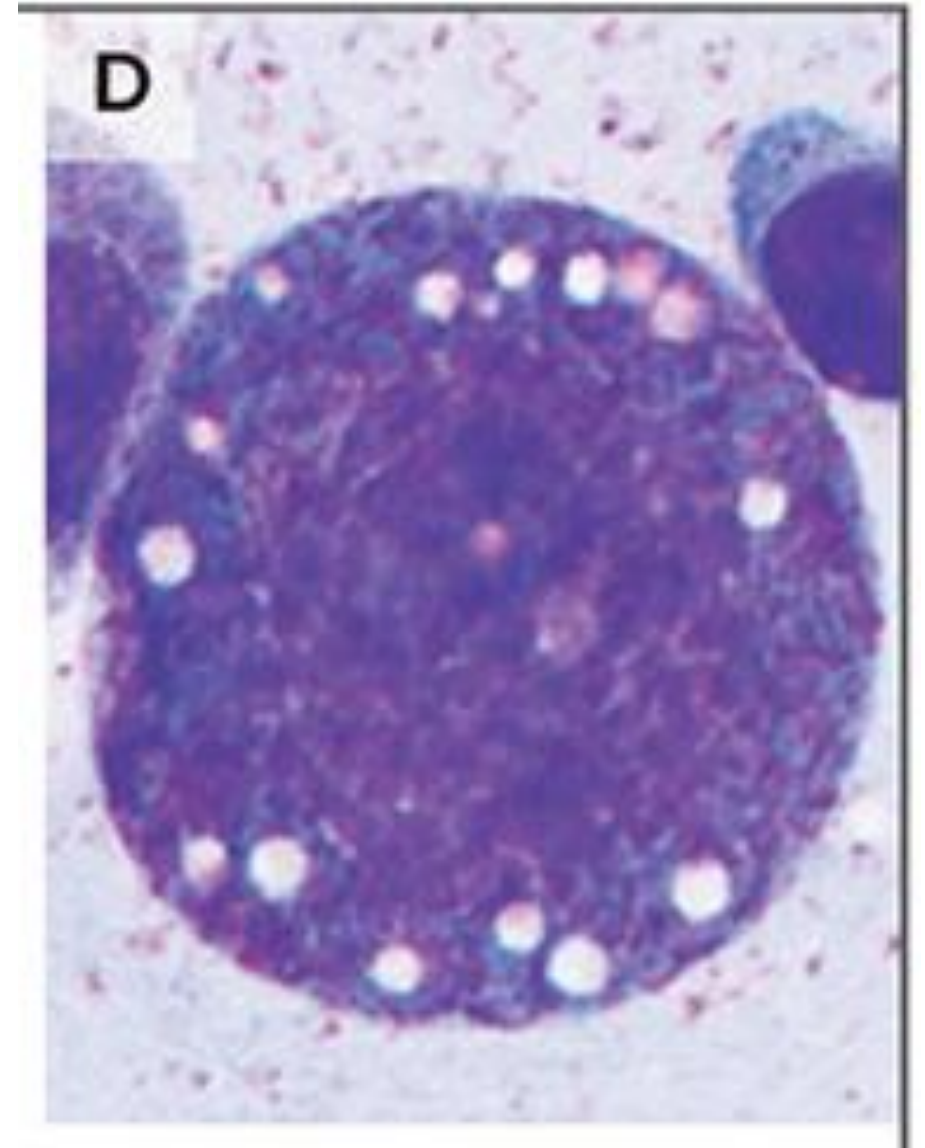
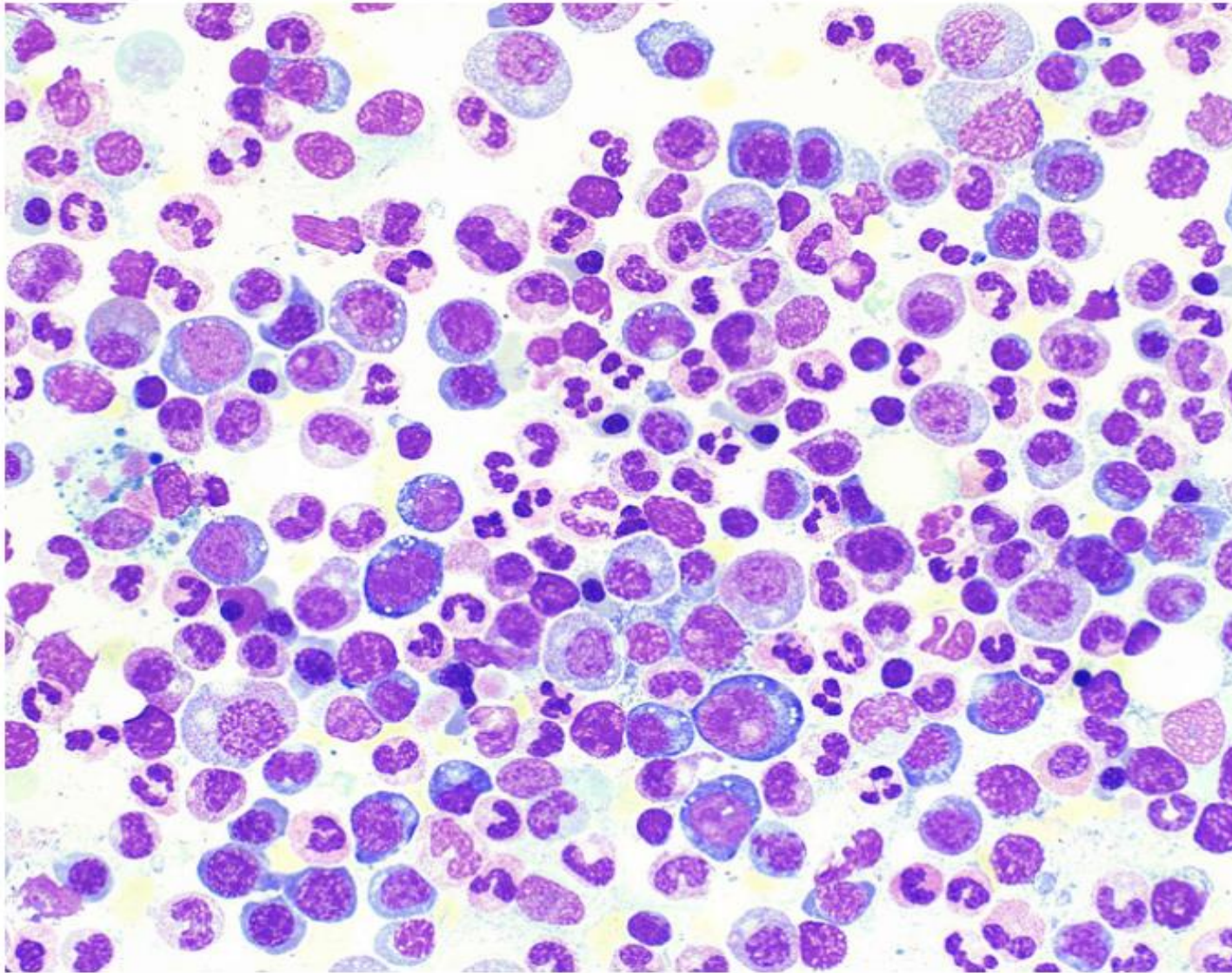
Beck et al. 2020 im NEJM publiziert

- → Exomsequenzierung von **2560** (!!!) Personen aus der “*periodic fever database*” und “*Undiagnosed Diseases Program*”
- **3 Männer** identifiziert mit p.Met41 Mutation des X-chromosomalen **UBA1 Gens**
  - Ausführliche klinische Charakterisierung der Patienten
- → Rekrutierung von **22 weiteren Patienten** aus anderen Registern mit Mutationen in Codon 41 im UBA1-Gen durch klinische Überlappung
  - *p.Met41Val*, *p.Met41Thr*, *p.Met41Leu* identifiziert

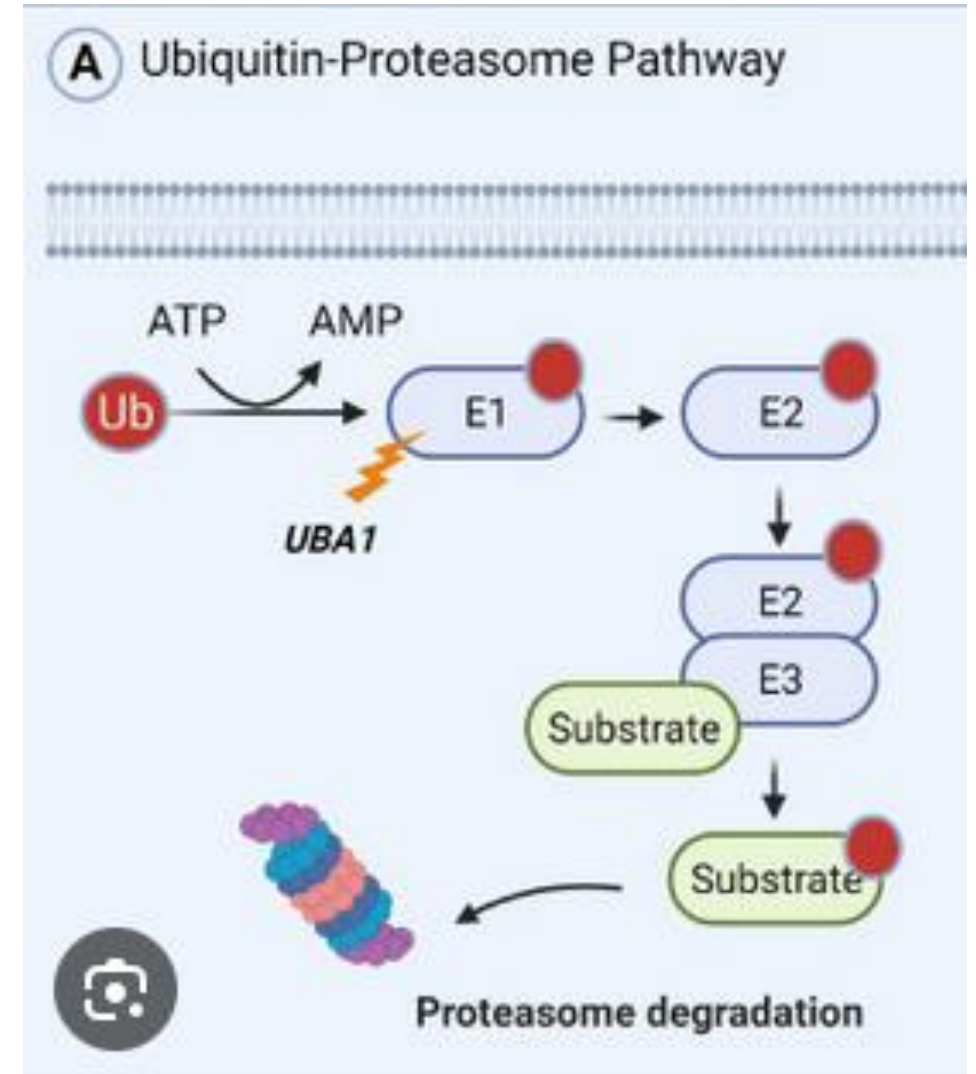
- **V**acuoles
- **E**1 enzyme
- **X**-linked
- **A**utoinflammatory
- **S**omatic



# V wie Vakuolisierung (myeloisch, erythroblast.)



- Missense-Mutation des **UBA1-Gens** (Codons 41) auf **X-Chromosom** → kodiert für das **E1-Enzym** → essenziell für Ubiquitinierung von Proteinen
- → Aktivierung von Signalwegen für die Synthese von Zytokinen
- Penetranz fast 100%!



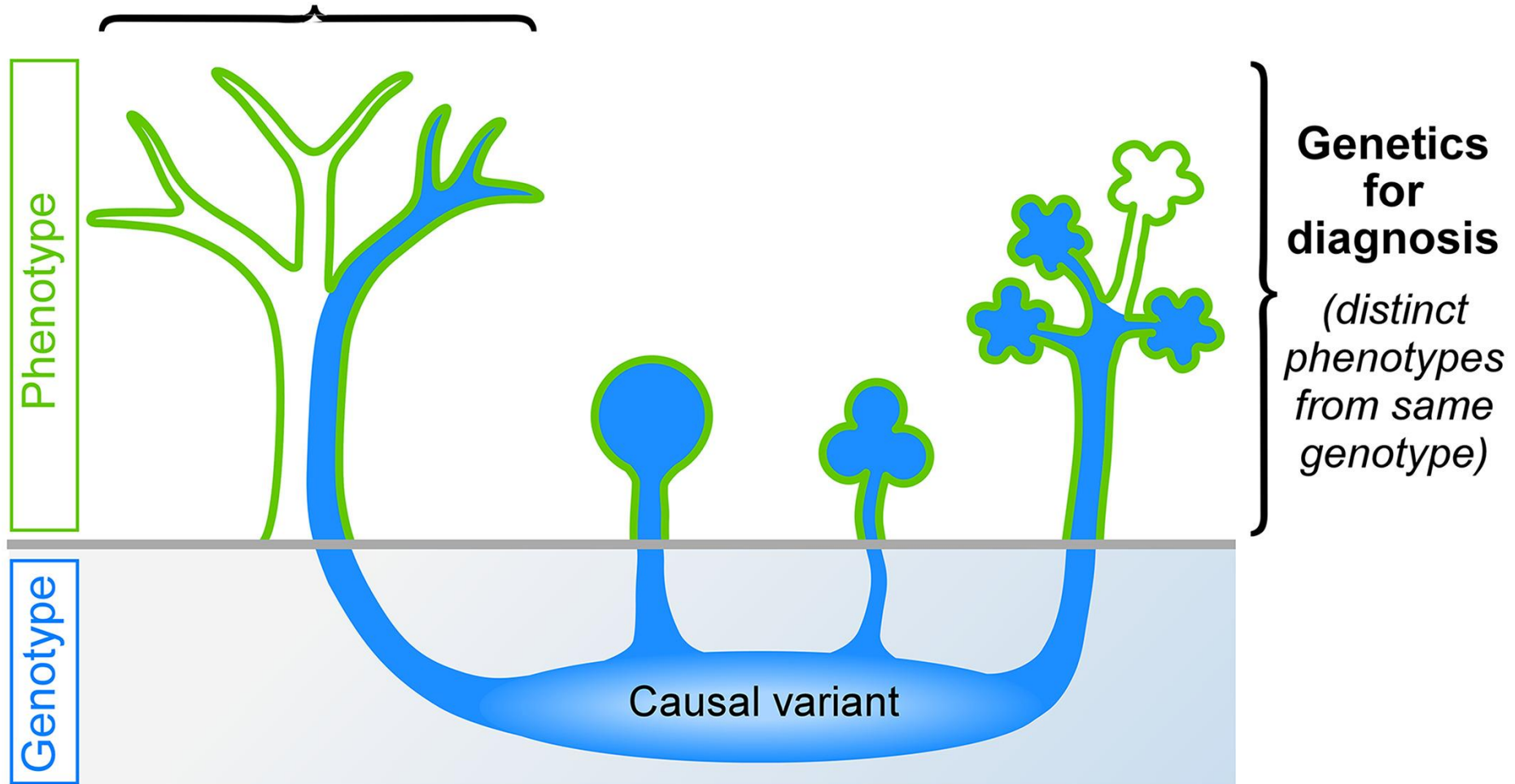
- **Autoinflammatorische Erkrankung** mit Aktivierung des angeborenen Immunsystems → insb. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 und TNF
  - Neutrophile Granulozyten
- ▶ **Somatische Mutation**
- ▶ → idR keine Verwandten erkrankt



- immer mehr Fallberichte / -serien
- → 116 Patienten in einer französischen Kohorte 2021
  - hier 3 Cluster beschrieben
    - MDS-bezogener Phänotyp
    - Cluster mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung, vorwiegend Chondritis
    - „entzündliches“ Cluster → hohes rezidivierendes Fieber, viele Schübe
- Demographie: hauptsächlich **Männer über 50 Jahre**, wenige Frauen (z.B. Turner-Syndrom)
- Median 64 Jahre
- Prävalenz ca. 1:14.000, Mann >50a 1:4000 (vgl. MDS 1:14.000)

# VEXAS: ein Genotyp - viele Phänotypen

**Genetics for classification**  
(subset within a shared phenotype)

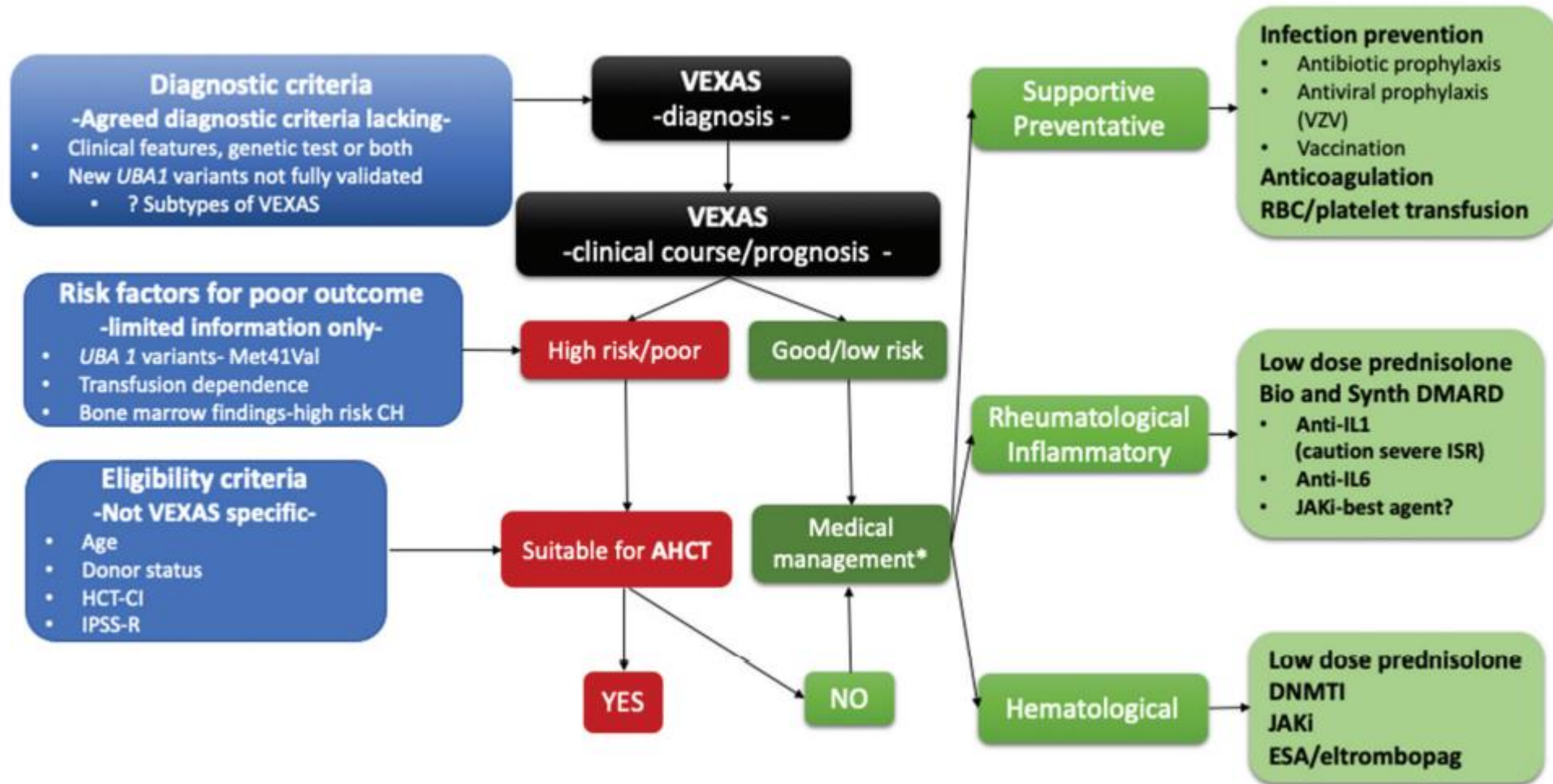


- **rezidivierende Fieberschübe** sowie deutlich **erhöhte serologische Entzündungszeichen**
- **hämatologische Beteiligung:**
  - Hyperchrome makrozytäre Anämie
  - Thrombozytopenie
  - MGUS oder Myelom
  - **MDS** (ca. 50% der Pat.)
  - **Vakuolisierung** der Vorläuferzellen (insb. myeloische und erythropetische) →  
„V“
- **Thrombosen**

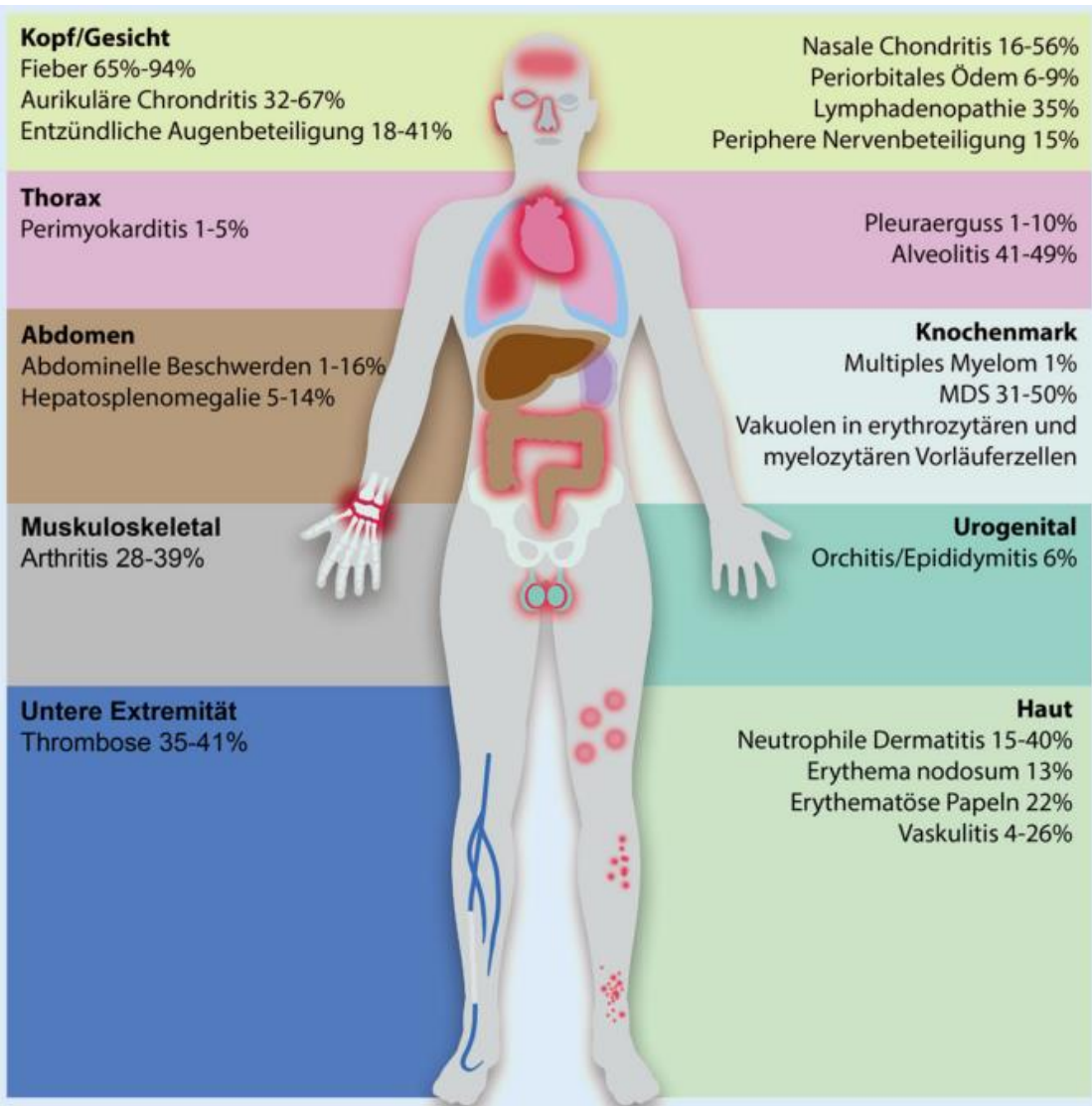
- **rezidivierende Polychondritis** insb. Ohr und Nase
- **Vasculitiden**
  - Polyarteriitis nodosa
  - Großgefäßvaskulitis
- **pulmonale Infiltrate** mit Alveolitis
- Dermatologische Beteiligung:
  - **neutrophile Dermatitis**
  - schmerzhafte Papeln
  - Erythema nodosum
  - kutane Vaskulitis der kleinen und mittleren Gefäße
  - febrile Dermatose (Sweet-Syndrom)



- antiinflammatorische Therapiekonzepte
  - TNF alpha-, Interleukin-1, Interleukin-6 oder JAK-Blockade
    - Ruxolitinib anderen JAK Inhibitoren überlegen (*Heiblig et al.*)
- Azacitidin tendenziell von Nutzen (*Comont et al.*)
  - insb bei MDS
- Arbeit mit vergleichenden Konzepten → hierbei Azacitidin und JAKi am vielversprechendsten vor IL-6, CsA, MTX, TNF (*Bourbon et al. Blood 2021*)
  - keine Verbesserung des MDS (KM-Punktion und peripher)
- allogene Stammzelltransplantation (*Diarra et al.*)
  - 6 Patienten transplantiert: 1 verstorben, 3 in anhaltender Remission, 2 in Remission, aber erst vor kurzem transplantiert
- hohe Glukokortikoiddosen zur Krankheitskontrolle







- ▶ Typisch: Überlappung von Symptomen aus den Bereichen
  - Rheumatologie
  - Dermatologie
  - Hämatologie

- 5 Jahres Überleben in einer Kohorte 63 % (Bourbon)
- 5 Jahres Überleben in der französischen Kohorte 83% mit MDS und 76% ohne MDS
  - schlechte Prognosefaktoren: gastrointestinale und pulmonale Beteiligung, mediastinale Lymphadenopathie
- Ferrada et al.: retrospektive Arbeit aus den USA: 10 Jahre medianes Überleben
  - Valin-Variante prognostisch schlechter (9 Jahre ÜL)
  - Transfusionsabhängigkeit schlechter Prognosefaktor
  - aurikuläre Chondritis guter Prognosefaktor



► Zusammenfassung



- ▶ Wenn sich entzündliche Erkrankungen nicht den klassischen rheumatologischen Krankheitsbildern zuordnen lassen oder bei atypischem Verlauf lohnen sich die Fragen:
  - (Erworbene) genetische Erkrankung/Prädisposition?
  - Paraneoplastisch?
- ▶ Bei älteren Männern mit komischer Entzündung (Haut, Knorpel,...) und Blutbildveränderungen:
  - UBA1-Mutation
- ▶ Bisläng selten gezielte Therapien möglich, aber immerhin!



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

